



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95121456.X

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/165

[43]公开日 1996年10月2日

[22]申请日 95.12.20

[30]优先权

[32]94.12.21 [33]US[31]360,872

[71]申请人 麦克尼尔-PPC公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 S·M·拉纳拉治

M·N·沙

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 姜建成

A61K 31/03 A61K 9/10

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 药用的水悬浮液制剂

[57]摘要

本发明的特征在于药物水悬浮液及其制备方法。该悬浮液含有治疗量的控释扑热息痛粉、有效量的遮味组合物和水, 所说扑热息痛粉悬浮于含有稳定悬浮液有效量的黄原胶、羟乙基纤维素和预胶化淀粉的悬浮系统中。

权 利 要 求 书

1.一种药物水悬浮液，它含有治疗量的控释扑热息痛粉、有效量的遮味组合物和水；所说的扑热息痛粉被悬浮于含有稳定悬浮液有效量的黄原胶、羟乙基纤维素和预胶化淀粉的悬浮系统中。

2.权利要求1的悬浮液，其中所说的扑热息痛的浓度达每100毫升悬浮液约20克。

3.权利要求1的悬浮液，其中所说黄原胶的浓度为每100毫升悬浮液约0.15~3.0克。

4.权利要求1的悬浮液，其中所说预胶化淀粉的浓度为每100毫升悬浮液约0.65~0.80克。

5.权利要求1的悬浮液，其中所说羟乙基纤维素的浓度为每100毫升悬浮液约0.45~0.60克。

6.权利要求1的悬浮液，其中所说控释扑热息痛粉是即释和缓释扑热息痛粉的混合物。

7.权利要求1的悬浮液，其中所说悬浮液的pH值是约3~6。

8.权利要求1的悬浮液，其中所说控释扑热息痛粉是Pharmasome®。

9.权利要求8的悬浮液，其中所说的Pharmasome®含有扑热息痛和乙酸丁酸纤维素。

10.权利要求8的悬浮液，其中所说的Pharosome®含有扑热息痛和乙基纤维素。

说明书

药用的水悬浮液制剂

本发明涉及含有高剂量扑热息痛的药用悬浮水液，其中的扑热息痛被包埋在聚合物中以赋予控释特性。本发明还涉及制备这类悬浮液的方法。

日服药通常是多种剂型提供给病人，所用剂型如片剂、胶囊、溶液或悬浮液。包括儿科和老年病病人在内的许多病人都认为液体口服剂型比固体口服剂型更好。这类病人更乐于接受液体剂型是因为这种剂型易于吞咽。另外，如果所用药剂更易于咽下的话，则病人就更倾向于遵从其药物使用说明。

对于液体药物剂型所普遍存在的问题是当所说药物以注体剂型咽下时一般会出现药物本身那令人不适的味道。扑热息痛是一种苦味药。这种味道可以通过在配方中加入能掩盖药物苦味或不愉快味道的甜味剂或调味剂加以克服。然而，这些添加剂在隐蔽药物的不愉快味道方面并非完全有效。

扑热息痛在人体内作用的持续时间大约是4小时，在此之后该药的治疗活性下降。将该药配成缓释的液体悬浮可以延长扑热息痛的治疗作用时间。这类制剂是儿科病人所需的，这样的话，这些儿童的父母就不必在半夜叫醒孩子服药。同样地，老年病人也将从这样的配方受益，因为这类易于咽下，而且还消除了液间再次服药的必要。因此，需要有一种既具缓释特性又适口的药用扑热息痛液体悬浮液。

本发明的特点在于一种含有治疗有效量的控释扑热息痛粉的药用水悬浮液，所说的扑热息痛粉末悬浮在一种悬浮系统中，该系系包括稳定悬浮液有效量的黄原胶、羧甲基纤维素和预胶化淀粉，及有效

量的 遮味组合物和水。

本发明的控释扑热息痛粉为 Pharnasome[®]，它含有扑热息痛和乙酸丁酸纤维素或乙基纤维素。

本发明更进一步的特点在于制备药用水悬浮液的方法，它包括将治疗量的控释扑热息痛粉混合物于悬浮系统中，该悬浮系统包括稳定悬浮液有效量的黄原胶、羟乙基纤维素和预胶化淀粉，及有效量的遮味剂和水。

本发明为含高剂量控释扑热息痛制剂提供了稳定的、可倾倒的水悬浮液，当其与甜味剂和调味剂相结合时，则提供了扑热息痛的适口剂型。该剂型在生理条件下还具有化学稳定性，尤其适合儿科及老年科病人使用。

本发明的悬浮系统适用于在水溶液中悬浮高浓度的控释扑热息痛粉（可达 15 %）。一般说来，该悬浮液可以含有总量为 20 克的扑热息痛。优选的是，每 100 毫升悬浮液中含扑热息痛 1.0-15 克，更优选的是，每 100 毫升悬浮液中含扑热息痛 3.2-10 克。

本发明中所用的扑热息痛是控释粉末型，如扑热息痛 Pharnasome[®]，它公开于美国专利 US4,940,588 和 US4,952,402 中（两文引入本文作为参考），并可通过 Elan Corporation, Ireland 购得。扑热息痛 Pharnasomes[®]，为包埋于乙酸丁酸纤维素或乙基纤维素聚合物基质中的扑热息痛颗粒。本文所用的“Pharnasomes”描述了含有包埋于聚合物基质中的扑热息痛之微颗粒。本文所用的“控释扑热息痛粉”指在 US4,940,588 和 US4,952,402 中描述的扑热息痛 Pharnasome[®]。

用于基质中的聚合物可以决定控释扑热息痛粉是具有即释特点还是缓释特点。本发明中含有乙基纤维基质的 Pharnasome[®] 显示出即释的特点，并且该基质主要用于遮味。另一方面，含乙酸丁酸纤维

素基质的 Pharnasome[®] 显示出缓释特点。将即释和缓释 Pharnasome[®] 联合用于病人, 其中扑热息痛达到治疗浓度的时间将被延长, 例如维持 8 小时。通过改变即释和缓释 Pharnasomes[®] 的比例, 可以得到其它的释放特点。

悬浮液中活性成分的含量就足以以便利的剂量单位提供治疗量的活性成分。悬浮液中的扑热息痛因此而为治疗有效量, 即为在口服后产生所需治疗反应的量, 该量易于由本领域的专业人员确定。为确定该量, 必须考虑具体所用化合物、药物的生物利用度特征、剂量方案、病人的年龄和体重及其它因素。

本发明的扑热息痛悬浮液采用了含有黄原胶、预胶化淀粉和助(中羟乙基纤维素)的悬浮系统。优选的, 悬浮系统包括在每 100 毫升悬浮液中含 0.15-0.30 克黄原胶、0.65-0.80 克预胶化淀粉和 0.45-0.60 克助悬剂(例如羟乙基纤维素), 更优选的是, 本发明的悬浮系统包括每 100 毫升悬浮液中含 0.20-0.25 克黄原胶、0.70-0.77 克预胶化淀粉和 0.53-0.56 克羟乙基纤维素。

适用于本发明的黄原胶是由野油茶黄单胞杆菌(Xanthomonas campestris)产生的高分子量多糖。US4,752,580 和 US3,485,719 描述了制备该多糖的技术和菌株, 该文献引本文作为参考。用于本发明的黄原胶在 1% 盐溶液中的粘度应为约 1,000-1,700cp(mPa.sec.)。用 LV 型 Brookfield Synchro-Lectric 粘度测量化以 60rpm、3 号转子于 25℃ 检量 1% 溶液的粘度。黄原胶可径商售购得(R.T. Vanderbilt Company and Kelco, a division of Merck)。适宜的黄原胶的例子有 keltrol[™]、Keltrol[™]T、Kelreol[™]TF 和 Keltrol[™]1000(Keltrol 是 Merck Inc. 的商标)优选用于药物悬浮液的黄原胶是 Keltrol[™]、Keltrol[™]TF、Keltrol[™]F、Keltrol[™]TF 和 Keltrol[™]1000。

用于悬浮液中的预胶化淀粉 NF 得自改性的、稳定的蜡状玉米食

物淀粉。将预胶化的淀粉预煮，以使之膨胀并在加入冷水时开始迅速变得粘稠。适宜的商售可得预胶化淀粉可购自 National Starch and Chemical Co., 品牌名称为 ULTRA-TEX™ 和 ULTRA-SPERSE®。

适用于本发明的羟乙基纤维素 NF 为来源于纤维素的非离子水溶性聚合物。通过用氢氧化钠处理纤维素并与环氧乙烷反应，引入羟乙基基团，产生了纤维素的羟乙基醚。适宜的商售可得羟乙基纤维互包括 NATROSOL® (Aqualon Co.)。

本发明悬浮液的 pH 值为约 3-6 之间，优选约 pH4.0-5.0。优选柠檬酸作为加入悬浮液调节 pH 值的成分。

作为总的原则，悬浮液中颗粒状固体的直径为 1 - 150 μm ，优选的直径为约 7 - 120 μm 。

本发明的悬浮液还包括使产品更适口的遮味组合物。总的来说，遮味组合物含有至少一种甜味剂和一种调味剂。也可加入着色剂。加入混合物中的调味剂和着色剂，可根据这类悬浮液的消费者的喜好不同而改变。例如，因为儿童、成人或老年人的口味常常不同，所以对加入悬浮液中的调味剂和着色剂的类型作相应的改变。

本领域已熟知适于加入本发明悬浮液中的调味剂和着色剂。适宜的调味剂包括天然和/或人造调味剂，如薄荷类（即薄荷糖等）、薄荷醇、肉桂、香草、人造香草、巧克力、人造巧克力、天然和人造果味剂（即樱桃、葡萄、柑桔、草莓等）以及将其中两种或多种调味剂联用。调味剂作为悬浮液的次要成分以有效提供悬浮液适口味道的量存在，即每 100 毫升悬浮液中的调味剂一般为约 0 - 5 克。

着色剂加入悬浮液中使之产生吸引人的颜色。应选择避免与悬浮液中的其它成分有化学不相容性的着色剂。用于药物悬浮液中的适宜着色剂已为本领域专业人员熟知。

适于加入本发明悬浮剂中的甜味剂包括但不限于糖类，如单糖、

双糖和多糖。适宜的糖类的例子包括木糖、核糖、葡萄糖、甘露糖、果糖、部分水解的淀粉或玉米糖浆固体和糖醇，如山梨糖醇、木糖醇、甘露糖醇、甘油或其任意的组合。优选的是，加入悬浮液的糖类甜味就是遮糖。

用于悬浮液中的糖量根据所需的甜味不同而变化。也可根据不同的消费在而变化，其中儿科配方较成人配方通常含更多的甜味剂。一般情况下，悬浮液中糖类甜味剂的量为每 100 毫升悬浮液中的 15 - 90 克。优选的是每 100 毫升悬浮液含约 30 - 70 克甜味剂。

也可用水溶性人造甜味剂替代糖甜味剂，或两者合用。适宜的甜味剂例子包括但不限于天冬酰苯丙氨酸甲酯、Sucralose、环己基氨基磺酸酯、糖精及其适当的组合。用于悬浮液中人造甜味剂的量根据消费者的不同而变化。总的说来，其量可以是每 100 毫升悬浮液中约 0 - 5 克。

还可以在本发明悬浮液中加入湿润剂，以利于分散疏水的药物活性成分。应选择悬浮液中湿润剂的浓度，以使在用最低适宜量的湿润剂时达到药物活性成分在悬浮液中的最理想分散。本领域的专业人员根据经验性方法易于确定适宜的湿润剂和其在避免悬浮液中的絮凝作用同时能达到药物活性成分的最优分散效果的各自浓度。适宜的湿润剂列于 USP Pharmacopeia XXI。

防腐剂可用作本发明悬浮液的添加剂。这类防腐剂包括苯甲酸钠、山梨酸钾、EDTA 盐和对羟苯甲酸酯（如对 - 羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯和丁酯）。山梨酸钾是目前添加至含扑热息痛之悬浮液中最优选的防腐成分，也可用其它可药用的防腐剂替代。

表 1 给出了本发明扑热息痛缓释悬浮液（8 小时）的配方。

表 1

| 扑热息痛的缓释悬浮液 | | |
|----------------|--------------|---------------|
| | 宽范围(g/100ml) | 优选范围(g/100ml) |
| 悬浮系统 | | |
| 黄原胶 | 0.15-0.30 | 0.20-0.25 |
| 预胶化淀粉 | 0.65-0.80 | 0.70-0.77 |
| 羟乙基纤维素 | 0.45-0.60 | 0.53-0.56 |
| 活性成分 | | |
| 扑热息痛 | 1.0-15.0 | 3.2-10.0 |
| 其它成分 | | |
| 蔗糖, NF | 25.0-40.0 | 30.0-35.0 |
| 甘油, USP | 1.0-10.0 | 4.0-8.0 |
| 山梨醇溶液 USP(70%) | 1.0-30.0 | 10.0-25.0 |
| 聚山梨酸酯 60, NF | 0.10-0.30 | 0.20-0.25 |
| 山梨酸钾, USP | 0.30-0.50 | 0.35-0.45 |
| 柠檬酸 | 0.03-0.30 | 0.10-0.25 |
| 着色剂 | 0.001-0.05 | 0.002-0.12 |
| 调味剂 | 0.01-1.0 | 0.01-0.80 |
| 纯水 | 30.0-60.0 | 40.0-50.0 |

表中所列的所有测量值均以 25℃测得的每 100 毫升悬浮液中的克数表示。若所有成分的体积不等于 100 毫升, 则加入纯水补足剩余的体积。

实施例 1 制备缓释扑热息痛悬浮液(8 小时)的配方。

按如下方法制备 8 小时缓释儿童用扑热息痛悬浮液:

1.将下列物质加入装有 High Shear 混合器的混合罐中:

纯水 USP

山梨醇溶液 USP 70 %。

2.加入山梨酸钾 NF, 开始混合直至固体物质溶解。

3.在配有搅拌装置的适当大小的预混罐中装入甘油 USP。保留一部分用于在第 4 步中冲洗预混罐的甘油 USP。加入黄原胶 NF 和羟乙基纤维素 NF。

4.将第 3 步中制备的甘油和胶浆从预混罐中立即泵入主混罐。用保留的甘油 USP 冲洗预混罐。

5. 加入预胶化淀粉, 持续混合。

6.加入蔗糖, 持续混合。

7.加入下列物质:

聚山梨酸酯 60NF

柠檬酸 USP, 无水

即释扑热息痛 Pharmsome[®] 或

缓释扑热息痛 Pharmsome[®]

8.在纯水 USP 中溶解着色剂, 加至混合罐中。

9. 取纯水 USP 冲洗染色液容器。将所有的洗液和未用的水加至混合罐中。

10.加入调味剂。

11.停止混合。加入纯水 USP 使该批混合物达到目标重量, 然后完成混合。

所得悬浮液的组分示于下列表 2 中。

表 2

| 成分 | 含量/5ml |
|--|--|
| 扑热息痛 Pharnasome [®] 1 | 106.7mg |
| 缓释扑热息痛 Pharnasome [®] 2 | 480.0mg |
| 甘油 USP | 250.0mg |
| 山梨醇溶液 USP 70 % | 500.0mg |
| 聚山梨酸酯 60 NF | 10.0mg |
| 黄原胶 NF | 11.0mg |
| 预胶化淀粉 | 38.5mg |
| 羟乙基纤维素 NF | 27.5mg |
| 蔗糖 NF | 1.55mg |
| 山梨酸钾 NF | 20.0mg |
| 柠檬酸 USP, 无水 | 12.5mg |
| 着色剂 | 0.3mg |
| 人造香料 | 30.0mg |
| 纯水 USP 加至 | 5.0ml |
| ACETAMINOPHEN SR PHARMASOMES [®] | ACETAMINOPHEN IR PHARMASOMES [®] |
| 扑热息痛 USP ³ | 扑热息痛 USP ³ |
| 乙酸丁酸纤维素 NF ³ | 乙基纤维素 NF ⁴ |
| 丙酮 ⁴ | 丙酮 ⁴ |
| 己烷 ⁴ | 己烷 ⁴ |
| 重质矿物油 USP ⁴ | 重质矿物油 USP ⁴ |
| 硬脂酸镁 NF ³ | 硬脂酸镁 NF ³ |

1.每 5ml 中的量相当于 80mg 扑热息痛。即释 Pharnasome[®] 含 75.0 % (w/w) 扑热息痛和 25%(w/w) 乙基纤维素聚合物。

2.每 5ml 中的量相当于 240mg 扑热息痛。缓释 Pharnasome[®] 含 50 % (w/w) 扑热息痛和 50 % (w/w) 乙酸丁酸纤维素聚合物。

3.用于制备扑热息痛 Pharnasome[®]

4.在完成的产品中不存在。

尽管本发明以具体的实施方案进行公开，很显然，本领域的专业人员可以容易设计本发明的其它实施方案和修改而不违背本发明实质精神。悬而未决的权利要求意在包括所有的这类实施方案及等同的修改。